

## Современные биоматериалы

Основная черта нового тысячелетия – возрастающий интерес к увеличению качества и продолжительности человеческой жизни. Достижение подобной цели предполагает, в частности, создание материалов для искусственных органов и тканей. За последние 30 лет использовано более 40 различных материалов (керамика, металлы, полимеры) для лечения, восстановления и замены более 40 различных частей человеческого тела, включая кожные покровы, мышечную ткань, кровеносные сосуды, нервные волокна, костную ткань. Разработка заменителей костной ткани знаменует, по словам проф. Л. Хенча, революционный этап в развитии человечества: “Тысячелетия тому назад открытие того, что огонь может превратить бесформенную глину в керамическую утварь, привело к возникновению земледельческой цивилизации и радикально улучшило качество и продолжительность жизни. Другая революция произошла уже в наши дни в области использования керамики в медицинских целях. Это инновационное применение специально спроектированных керамических материалов для замены и лечения больных или поврежденных частей тела” [1]. Эту область современного материаловедения именуют (не вполне, впрочем, справедливо) биокерамикой, она охватывает материалы для эндопротезов в травматологии и ортопедии, пломбировочные материалы в стоматологии, имплантаты в челюстно-лицевой хирургии, медико-косметические средства.

В настоящее время рынок биокерамики имеет емкость ~2.3 млрд.\$, прогнозируемый годовой прирост составляет 7-12 %, объемы требуемых материалов оцениваются на уровне десятков тонн [1,2]. Число больных, нуждающихся в операциях по восстановлению целостности кости, довольно велико: для США эта цифра составляет 1 млн. человек и более ежегодно (из них свыше 300 тыс. – протезирование тазобедренного и коленного суставов, такой же порядок имеют зубные имплантаты). Динамика продвижения идеи на рынок биоматериалов имеет ряд особенностей, связанных с прохождением длительных тестов и сертификаций, в силу этого обстоятельства лишь немногие из рассматриваемых ниже материалов могут считаться рекомендованными к применению. Текущее состояние рынка имплантатов может рассматриваться как ожидание массированного вторжения новых идей и материалов.

Биокерамика должно обладать определенными химическими свойствами (отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии), механическими характеристиками (прочность, трещиностойкость, сопротивление замедленному разрушению, износостойкость), биологическими свойствами (отсутствие реакций со стороны иммунной системы, срастание с костной тканью, стимулирование остеосинтеза).

По характеру отклика организма на имплантат биоматериалы классифицируют следующим образом:

- 1) токсичные (если окружающие ткани отмирают при контакте) - большинство металлов;
- 2) биоинертные (нетоксичные, но биологически неактивные) - керамика на основе  $Al_2O_3$ ,  $ZrO_2$  ;
- 3) биоактивные (нетоксичные, биологически активные, срастающиеся с костной тканью) - композиционные материалы типа биополимер/фосфат кальция, керамика на основе фосфатов кальция, биостекла.

Основной недостаток биоинертной керамики – низкая долговечность вследствие экранирования механических нагрузок, приводящее к резорбции костной ткани, прилегающей к имплантату, и утрату последнего. Тем не менее, подобные материалы, по-видимому, не имеют пока альтернативы, как заменители тазобедренного сустава.

К наиболее ярким представителям биоактивных материалов относятся биостекла (наиболее используется состав "45S5": 24.5 %  $\text{Na}_2\text{O}$ , 24.5 %  $\text{CaO}$ , 45.0%  $\text{SiO}_2$ , 6%  $\text{P}_2\text{O}_5$ ; варьируя состав, можно изменять биоактивность стекол и их резорбируемость) и материалы на основе гидроксиапатита (ГАП) –  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (плотная и пористая керамика; ГАП-покрытия на металлических имплантатах; композиты ГАП–полимер, моделирующие, как, например, композит ГАП–коллаген, состав и структуру кости). К сожалению, невысокие механические характеристики подобных материалов не позволяют создавать крупные нагружаемые имплантаты.

Перспективы в области разработки биоматериалов связаны с развитием всего спектра имеющейся на сегодня биокерамики. Особый интерес представляют исследования, исповедующие “регенерационный” подход [1], в котором акцент делается не на замещение дефекта имплантатом с подходящими механическими характеристиками, а на быструю биодеградацию материала и замену его костной тканью (т.е. на первое место у таких материалов выходят биологические свойства).

## Литература

1. *L.L.Hench* Bioceramics. *J.Am.Ceram.Soc.*, 1998, **81** (7), p.1705-28.
2. *W.Suchanek, M.Yashimura* Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants. *J.Mater.Res.*, 1998, **13** (1), p. 94-117.

Вопросы по лекции:

- 
- 1) Классификация материалов по отклику организма (по Хенчу)
  - 2) Достоинства и недостатки биокерамики на основе оксида циркония
  - 3) Имплантируется макропористый блок из фосфата кальция – какие возможны варианты его фиксации
  - 4) Предложите три способа нанесения покрытия из фосфата кальция на титановый имплантат
  - 5) Как можно объяснить высокую биоактивность материалов типа Bioglass<sup>R</sup>
-

# Биоматериалы: проблемы и перспективы

---

Для лечения, восстановления и замены:

- кожных покровов, мышечной ткани
- кровеносных сосудов
- нервных волокон
- *костной ткани*
  - эндопротезы в травматологии и ортопедии
  - стоматология (пломбировочные материалы), челюстно-лицевая хирургия
  - медико-косметические средства (кремы, пасты)

*Many millennia ago, the discovery that fire would irreversibly transform clay into ceramic pottery led to an agrarian society and an enormous improvement in the quality and length of life. Another revolution has occurred in the use of ceramics during the past four decades to improve the quality of life. This revolution is the innovative use of specially designed ceramics for the repair, reconstruction, and replacement of diseased or damaged parts of the body. Ceramics used for this purpose are termed «bioceramics».*

*Larry L. Hench. Bioceramics. J.Am.Ceram.Soc., 81,1705(1998)*

За последние **30 лет**

использовано более **40 различных материалов**  
(керамика, металлы, полимеры)

для замены более **40 различных частей**  
человеческого тела

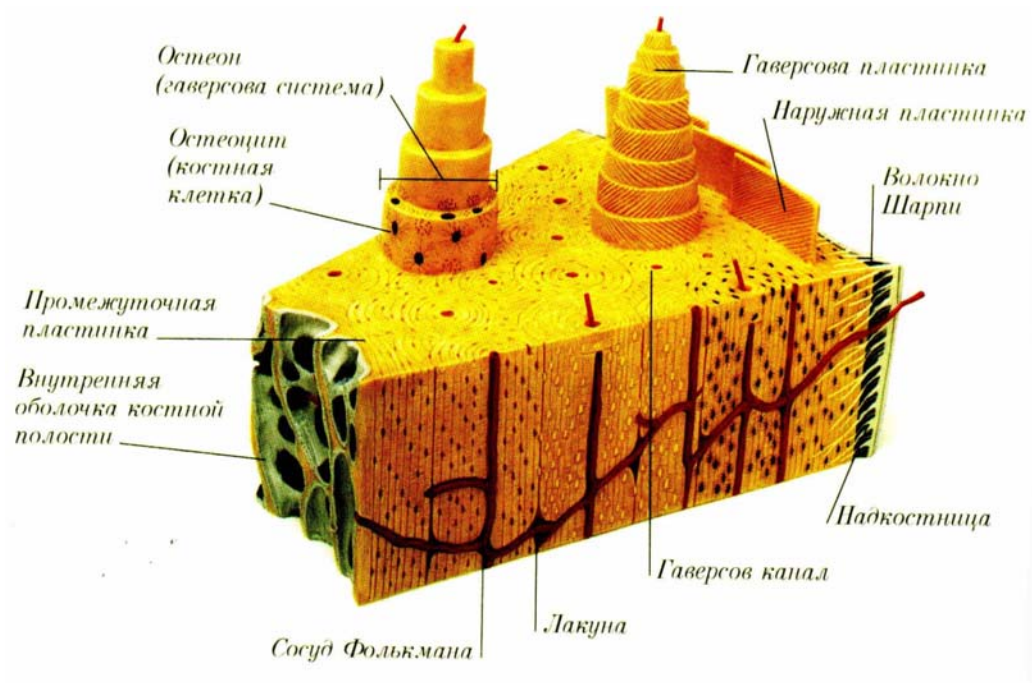
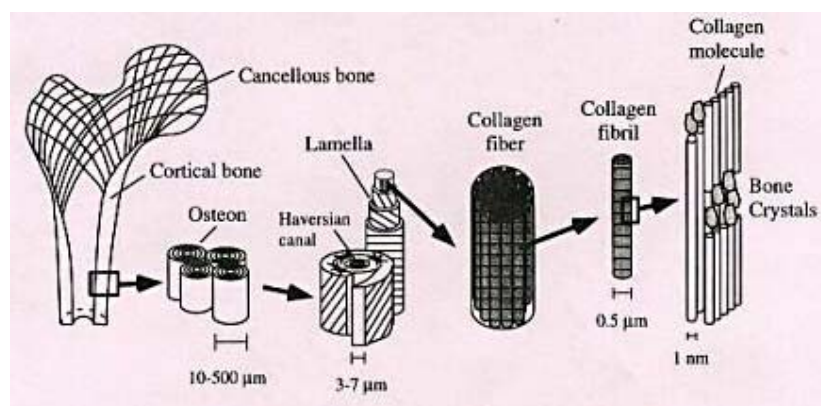


Рис.1. Строение трубчатой кости



# Требования, предъявляемые к биоматериалам

---

- *химические свойства*

- отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями
- отсутствие коррозии, или растворение с контролируемой скоростью

- *механические свойства*

- прочность (  $\sigma_c$  )
- трещиностойкость (  $K_{Ic}$  )
- сопротивление замедленному разрушению (усталости) (  $n$  в  $\log(t/\tau) = -n\log(\sigma/\sigma_c)$  )
- износостойкость

- *биологические свойства*

- отсутствие реакций со стороны иммунной системы (биосовместимость)
  - срастание с костной тканью
  - стимулирование остеосинтеза
-

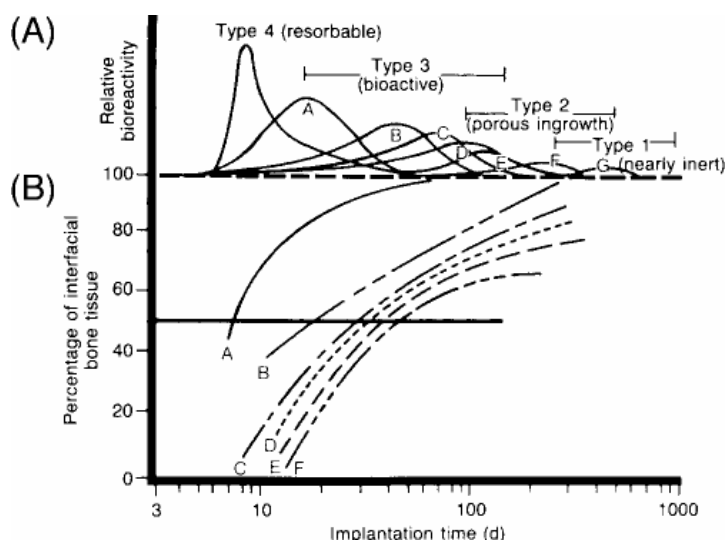
## Отклик организма на имплантат

Если материал *токсичный* – окружающие ткани *отмирают*

*биоинертный* – образуется соединительная  
волокнистая ткань

*биоактивный* – образуется костная ткань

*биорезорбируемый* – происходит замена материала  
костной тканью



A – Bioglass 45S5

B – KGS стеклокерамика

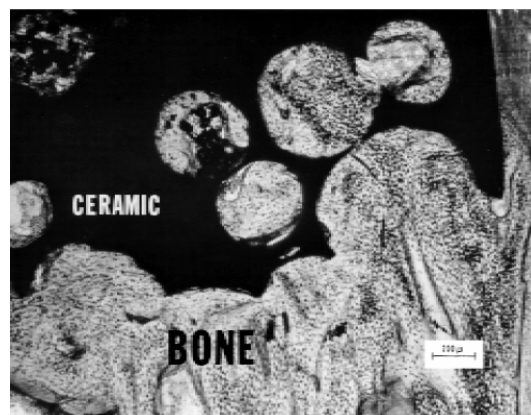
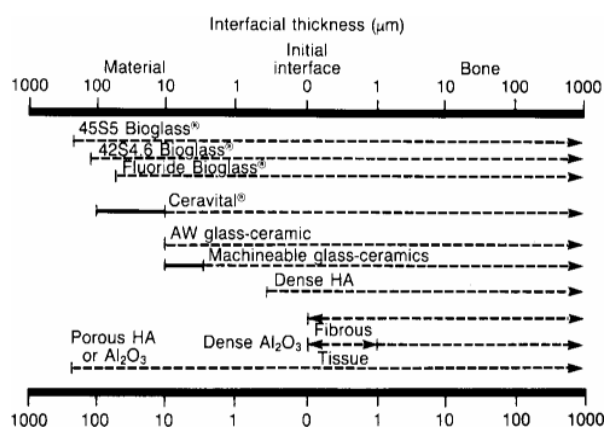
C – S53P4

D – стеклокерамика A/W  
(ГАП/волластонит)

E – плотная ГАП керамика

F – KGX стеклокерамика

G –  $Al_2O_3$



## Стеклокерамические биоматериалы

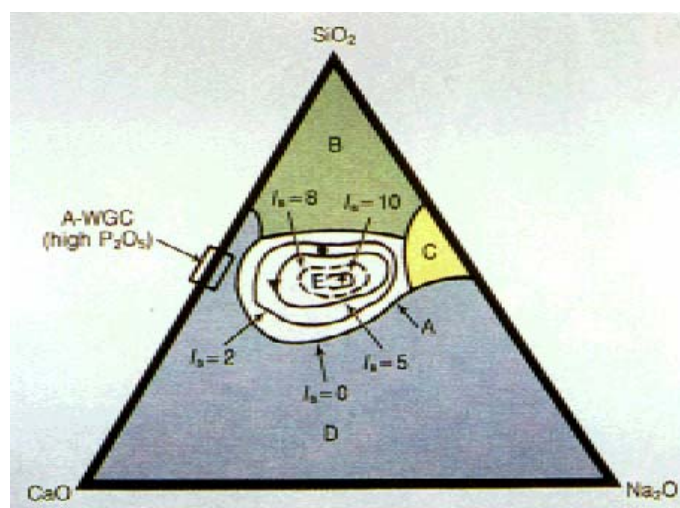


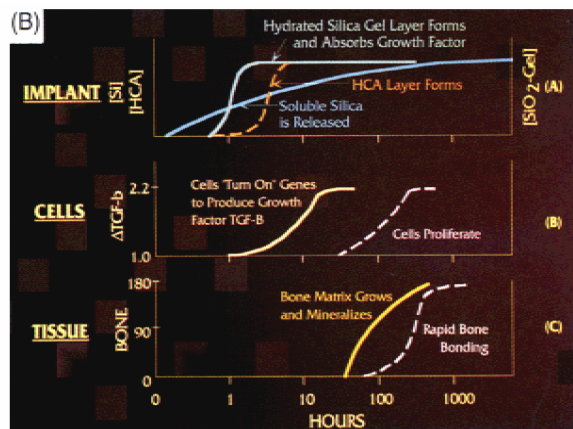
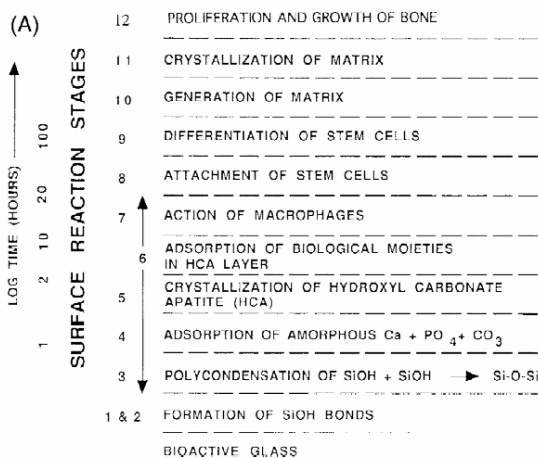
Рис. Биоактивность стекол и стеклокерамики системы  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$  (содержание  $\text{P}_2\text{O}_5$  – 6 %); составы области **A** – биоактивны и срастаются с костью; составы области **B** – биоинертны; составы области **C** – резорбируемы; использование составов области **D** – ограничено технологическими факторами

Табл . Состав и свойства некоторых биоматериалов.

Свойства	Bioglass 45S5	S45PZ	Стекло-керамика Ceravital	Стекло-керамика Cerabone	Стекло-керамика Ilmarplant L1	Стекло-керамика Biovert	HAp (>99.2%)	$\beta$ -TCP (>99.7%)
<b>Состав:</b>								
$\text{Na}_2\text{O}$	24.5	24	5-10	0	4.6	3-8		
$\text{K}_2\text{O}$	0		0.5-3	0	0.2	3-8		
$\text{MgO}$	0		2.5-5	4.6	2.8	2-21		
$\text{CaO}$	24.5	22	30-35	44.7	31.9	10-34		
$\text{Al}_2\text{O}_3$	0		0	0	0	8-15		
$\text{SiO}_2$	45.0	45	40-50	34	44.3	19-54		
$\text{P}_2\text{O}_5$	6.0	7	10-50	16.2	11.2	2-10		
$\text{CaF}_2$	0			0.5	5	3-23		
$\text{B}_2\text{O}_3$	0	2						
Плотность ( $\text{г/см}^3$ )	2.6572			3.07		2.8	3.16	3.07
Твердость (HV) по Виккерсу	458 ± 9.4			680		500	600	
Прочность МПа на сжатие			500	1080		500	500-1000	460-687
на изгиб	42			215		100 - 160	115-200	140-154
Модуль Юнга, ГПа	35		100 - 150	218	160	70 - 88	80 - 110	33 - 90
$K_{IC}$ МПа·м <sup>1/2</sup>				2	2.5	0.5 - 1	1	

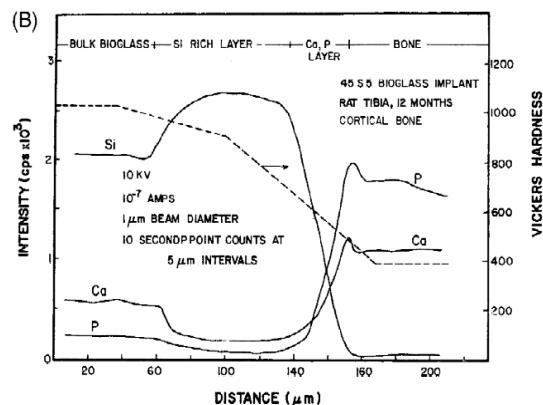
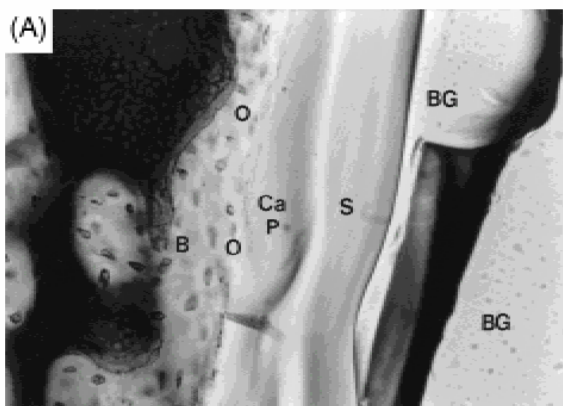
# Биоактивное стекло Bioglass™

Процессы, происходящие при срастании кости с биостеклом



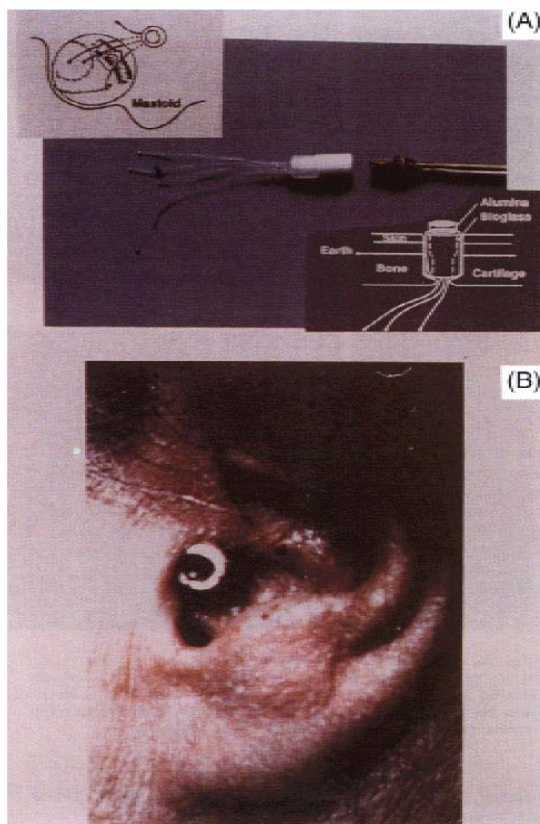
Stage	Reaction
1	Rapid exchange of $\text{Na}^+$ or $\text{K}^+$ with $\text{H}^+$ or $\text{H}_3\text{O}^+$ from solution: $\text{Si-O-Na}^+ + \text{H}^+ + \text{OH}^- \rightarrow \text{Si-OH}^+ + \text{Na}^+(\text{solution}) + \text{OH}^-$ This stage is usually controlled by diffusion and exhibits a $t^{-1/2}$ dependence.
2	Loss of soluble $\text{SiO}_2$ in the form of $\text{Si}(\text{OH})_4$ to the solution, resulting from breaking of $\text{Si-O-Si}$ bonds and formation of $\text{Si-OH}$ (silanol) at the glass solution interface: $\text{Si-O-Si} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Si-OH} + \text{OH-Si}$ This stage usually is controlled by interfacial reaction and exhibits a $t^{1.0}$ dependence.
3	Condensation and repolymerization of a $\text{SiO}_2$ -rich layer on the surface depleted in alkalis and alkaline-earth cations: $\begin{array}{c} \text{O} & \text{O} & \text{O} & \text{O} \\   &   &   &   \\ \text{O-Si-OH} & + & \text{HO-Si-O} & \rightarrow & \text{O-Si-O-Si-O} & + & \text{H}_2\text{O} \\   &   &   &   \\ \text{O} & \text{O} & \text{O} & \text{O} \end{array}$
4	Migration of $\text{Ca}^{2+}$ and $\text{PO}_4^{3-}$ groups to the surface through the $\text{SiO}_2$ -rich layer, forming a $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ -rich film on top of the $\text{SiO}_2$ -rich layer, followed by growth of the amorphous $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ -rich film by incorporation of soluble calcium and phosphates from solution.
5	Crystallization of the amorphous $\text{CaO-P}_2\text{O}_5$ film by incorporation of $\text{OH}^-$ , $\text{CO}_3^{2-}$ , or $\text{F}^-$ anions from solution to form a mixed hydroxyl, carbonate, fluorapatite layer.

Строение интерфейса кость/биостекло

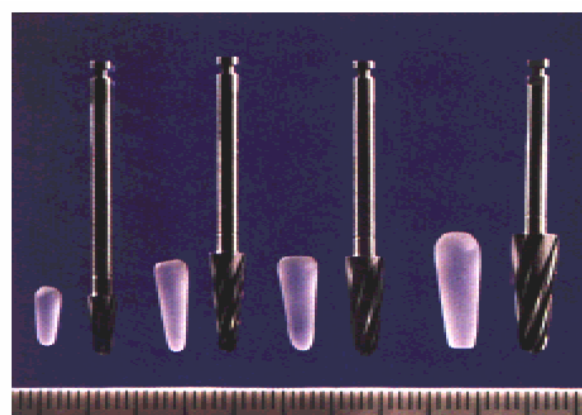




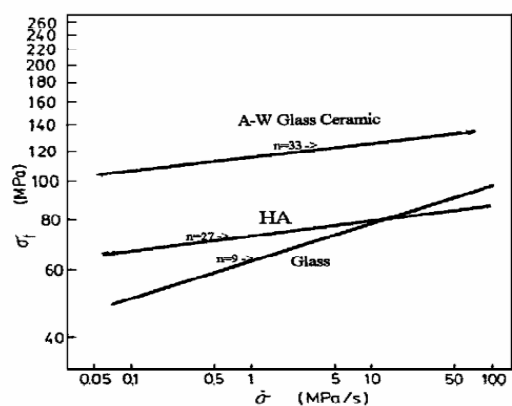
# Применение биостеклокерамики



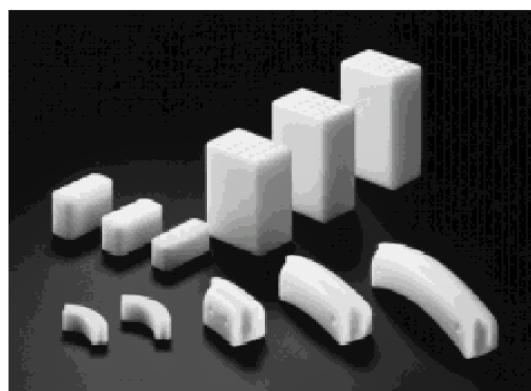
Имплантация электродов для восстановления слуха при повреждении слухового нерва



Восстановление корней зубов



Предсказание долговечности биокерамики

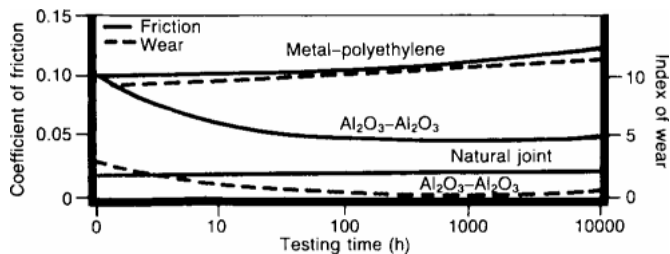
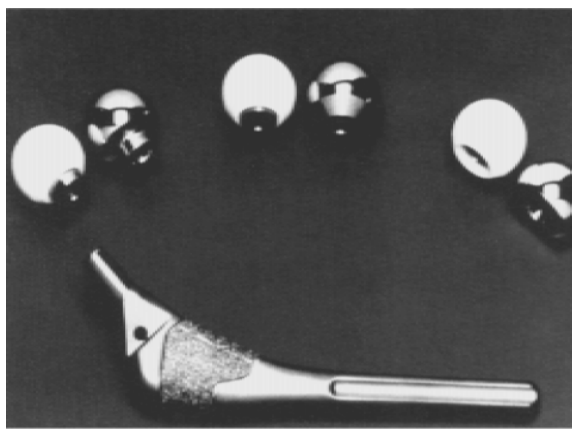


Ортопедические имплантаты из апатит-воластонитовой (A/W) стеклокерамики

# Биоинертная керамика

**Табл . Свойства керамики, применяемой в медицине**

Свойство	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Mg-PSZ	TZP
Хим.состав	99.9% Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +MgO	ZrO <sub>2</sub>	ZrO <sub>2</sub>
Плотность (г/см <sup>3</sup> )	3.97	5.74–6	>6
Прочность на изгиб (МПа)	500	450-700	900–1200
Прочность на сжатие (МПа)	4100	2000	2000
Модуль Юнга (ГПа)	380	200	210
Трещиностойкость $K_{Ic}$ (МПа·м <sup>-1/2</sup> )	4	7–15	7–10
Теплопроводность (Вт·м·К <sup>-1</sup> )	30	2	2
Твердость (по Виккерсу)	2200	1200	1200



Трение и износ  
некоторых биоматериалов

# Трансформационное упрочнение $\text{ZrO}_2$

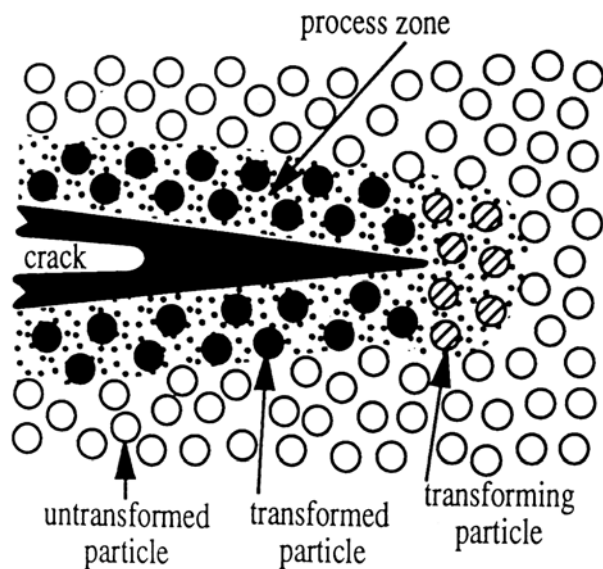


Fig. 1. Representation of stress-induced transformation toughening process. Energy of the advancing crack is dissipated in phase transformation and in overcoming the matrix constraint by transforming grains (Reprint with permission from Butler EP, Transformation toughened zirconia ceramics. *Mat Sci Tech* 1985;1:417–32.).

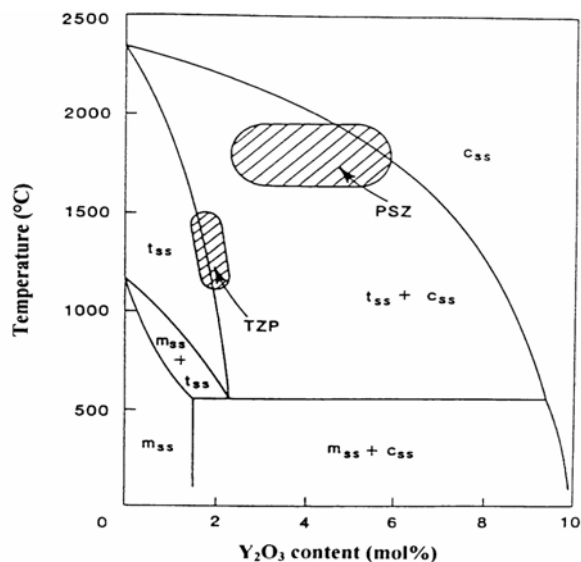


Fig. 2. High zirconia part of zirconia–yttria phase diagram. Commercial PSZ and ZTP composition and processing temperatures are indicated by shaded regions (Reprint with permission from Scott HG, Phase relationship in zirconia–yttria systems. *J Mater Sci* 1975; 10:1527–35.).

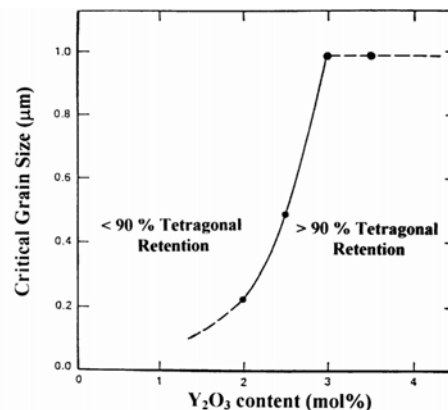


Fig. 3. Retention of tetragonal phase. Critical grain size against Yttria content in tetragonal zirconia (Reprint with permission from Lange FF, Transformation toughening, Part 3—Experimental observations in the  $\text{ZrO}_2$ – $\text{Y}_2\text{O}_3$  system. *J Mater Sci* 1982;17:240–6.).

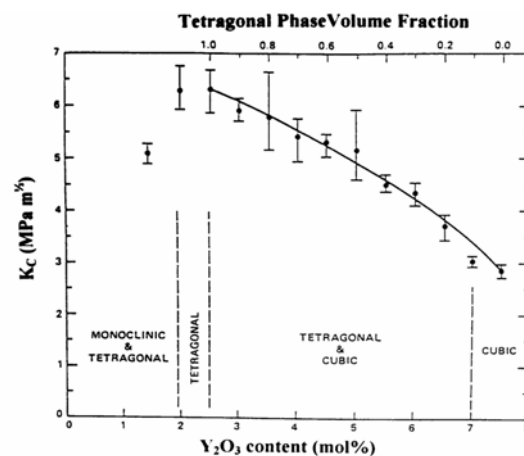


Fig. 4. Fracture toughness vs. yttria content (Reprint with permission from Lange FF, Transformation toughening, Part 3—Experimental observations in the  $\text{ZrO}_2$ – $\text{Y}_2\text{O}_3$  system. *J Mater Sci* 1982;17:240–6.).

## Фазовые диаграммы системы $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{H}_2\text{O}$

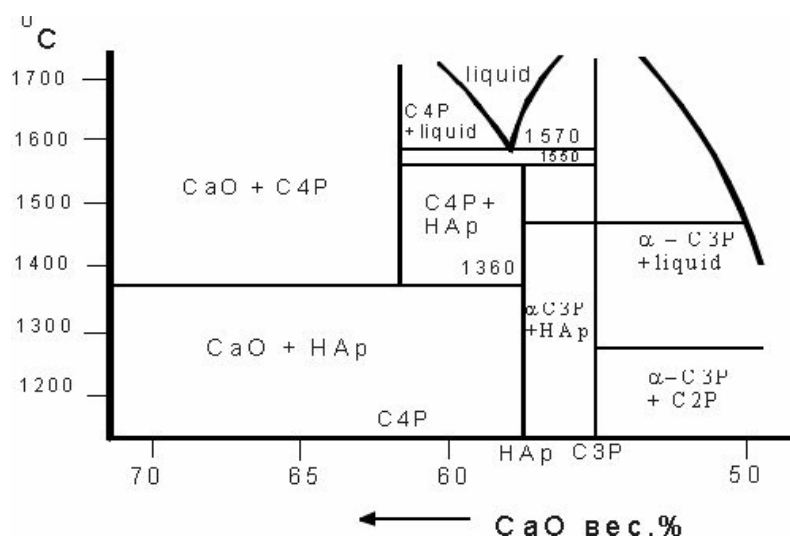


Рис. Схема фазовых соотношений при  $p_{\text{H}_2\text{O}} = 500 \text{ мм.рт.ст}$

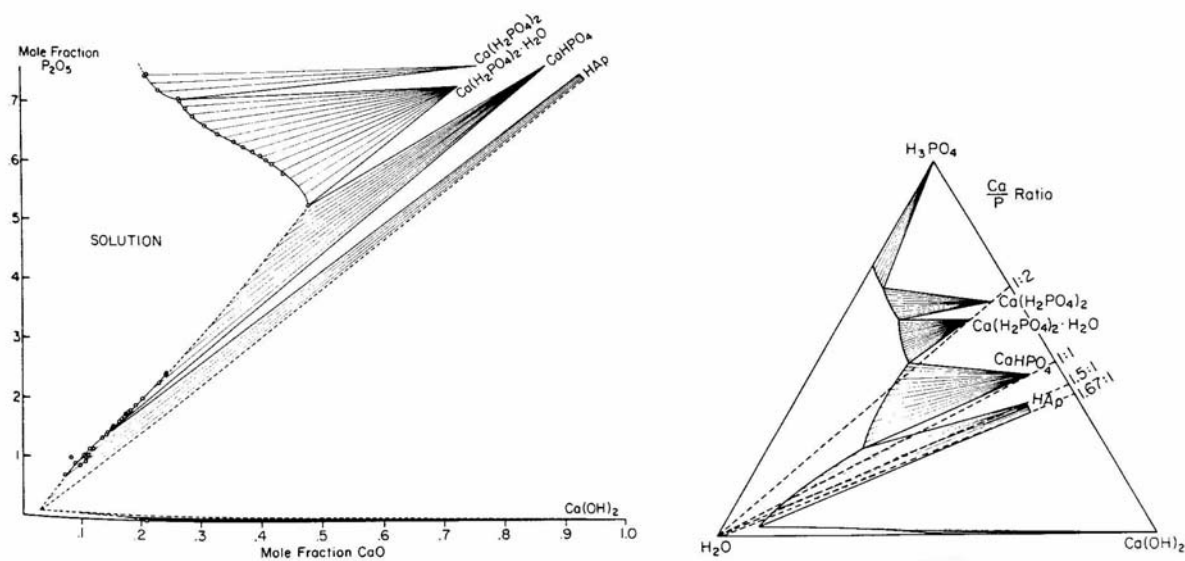


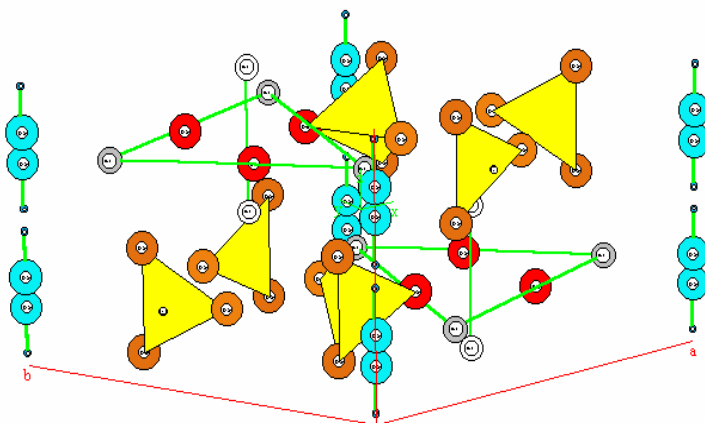
Рис. Изотермический разрез ( $t = 37^\circ\text{C}$ )

## Фосфаты кальция

Химическая формула	Обозначение	Ca/P	Интервал pH	pIP (37 °C)
Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	MCPM	0.5	< 1.5	раств.
Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	MCP	0.5		раств.
CaHPO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	DCPD	1		6.63
CaHPO <sub>4</sub>	DCP (CP)	1	2 – 4	7.02
Ca <sub>8</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	OCP	1.33	6 – 7	95.9
Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub>	HAP	1.5 – 1.67	> 5	117.2
Аморфный	ACP	1.33–1.67		
Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (α-, β- )	α-, β-TCP (C <sub>3</sub> P)	1.5		29.5
Ca <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>9</sub>	TetCP (C <sub>4</sub> P)	2		42.4

$$pIP(\text{плазмы крови}) = -\lg ([Ca^{2+}]^{10}[PO_4^{3-}]^6[OH^-]^2) = 96$$

Структура гидроксиапатита – Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>



Пр. группа: P 6<sub>3</sub>/m

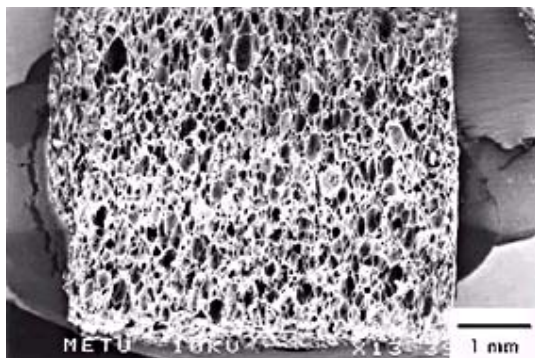
$$a = b = 9.41 \text{ \AA}$$

$$c = 6.89 \text{ \AA} \quad Z = 2$$

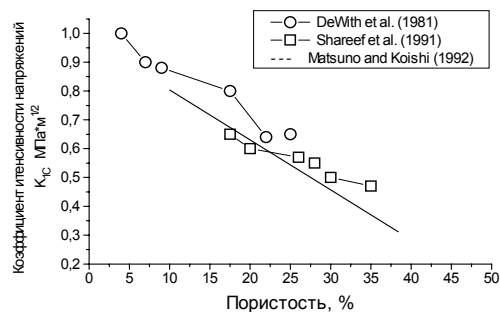
Равн. форма кристалла:

призма,  
вытянутая вдоль c

# Биокерамика на основе гидроксиапатита (Нар)



Пористая керамика на основе Нар  
керамики от пористости



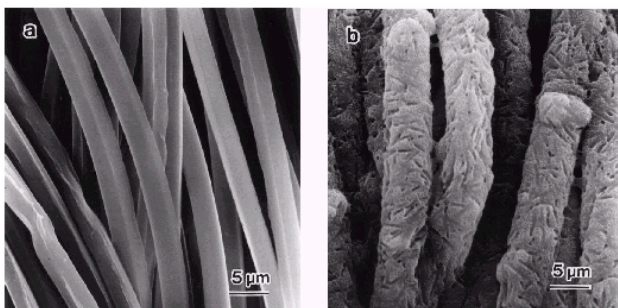
Трещиностойкость Нар  
керамики

Керамические композиты на основе Нар (\* ГИП - горячее изостатическое прессование; ГП - горячее прессование; в скобках – эффект от введения добавок).

Армирующая добавка	Прочность на изгиб (МПа)	$K_{IC}$ (МПа·м <sup>1/2</sup> )	Фазовый состав матрицы	Процесс *
5-60 % об. вискероов (SiC, Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub> )	180-300 (3x)	2.5-3.2 (1.8-3x)	НАр, α-,β-ТСР	Отжиг: 1250-1300 °С ГП: 1000-1200 °С (+ГИП)
10-30 % об. металлических волокон	96-224 (2x)	3.7-7.4 (6-7x)	НАр	ГП: 1000 °С
5-30 % об. Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	90-250 (1-2.5x)	1.4-2.5 (2x)	НАр, след. β-ТСР	ГП: 1000-1250 °С
5-15 % об. SiC (дискообр. частицы)	...	...	НАр, α-, β-ТСР	Отжиг: 1000-1200 °С
5 % вес. SiC (наночастицы)	110 (1.4x)	2.1 (1.6x)	...	...
10 % об. волокон Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , C, ZrO <sub>2</sub>	...	...	НАр, β-ТСР	Отжиг: 1000-1150 °С
10-50 % об. (3Y) ZrO <sub>2</sub>	160-310	1.0-3.0 (3x)	НАр, (α-,β-ТСР)	ГП: 1050-1400 °С (+ГИП)
Нар/ 0-30% вискероов Нар	...	1.4-2.0	НАр	ГИП: 1000-1100 °С 190 МПа 2 ч.

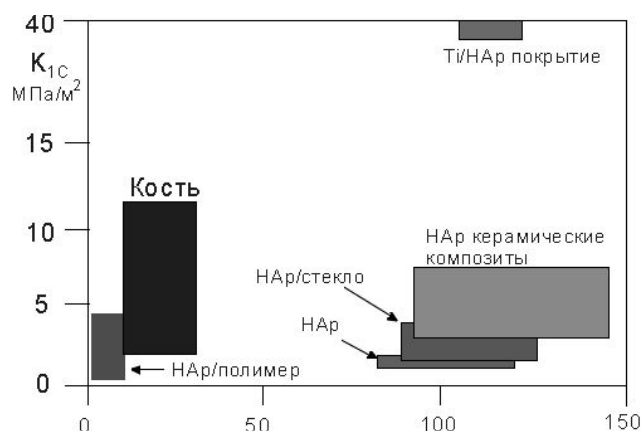
- керамические композиты

- композиты НАр/полимер



*Покрывтие из НАр (b) , на полимерных волокнах (a) в растворе-аналоге межтканевой жидкости*

- покрытия НАр на титановых сплавах



Перспективны для применения в медицинских целях и углеродные материалы. Так, например, использование материалов на основе композитов углеродных трубок с полимерами позволяет создавать биосовместимые имплантаты. Упругие модули углеродных материалов близки к костным, а в ходе *in vitro* тестов не наблюдается ухудшения прочностных свойств [2].

Другой перспективный "кандидат" на роль полного заменителя сустава - углеродный композит, армированный углеродными волокнами. Его механические свойства близки к характеристикам кости. В зависимости от микроструктуры материала, которая легко контролируется в широких пределах, получаю следующие значения энергии разрушения, упругих модулей, прочности на изгиб: 400-2900 Дж/м<sup>2</sup>, 10-72 ГПа, 100-450 МПа соответственно. Эти механические параметры соответствуют материалам с размерами дефектов в несколько сот мкм (например, пор диаметром до 120 мкм). Углеродные материалы биосовместимы, более того, можно легко контролировать их резорбируемость. На сегодняшний день углеродные композиты - наиболее вероятные материалы, которые пройдут на замену Ti протезам.

Очень интересным и перспективным является так называемый "регенерационный подход". При этом используются различные материалы (биodeградируемые полимеры, биоактивные стекла, композиты НАр/CaSO<sub>4</sub>,



костные клетки и протеины на носителях из  $\text{HAp}$ ,  $\text{CaSO}_4$  и др.) для стимуляции и ускорения костной регенерации. Правда, данный подход применим лишь к заживлению малых дефектов.

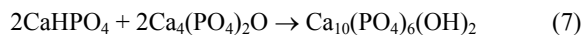
### Кальций фосфатные костные цементы.

Гидроксиапатит может быть синтезирован в водной среде из смеси различных фосфатов, таких, как :  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\alpha\text{-TCP}$ . Такая процедура может приводить к формированию гидроксиапатита при  $37^\circ\text{C}$  в течении нескольких минут.

Кальций фосфатные костные цементы представляют собой смесь порошков различного состава :  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{TCP}$  и воды (или растворов  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ). Эта смесь превращается в  $\text{HAp}$  даже при  $37^\circ\text{C}$  в ходе "схватывания" (затвердения) цемента, формируя пористую массу. Время "схватывания" может быть уменьшено до нескольких минут. Рассасывание цементной после контакта с кровью может быть предотвращено добавками альгината натрия. К достоинствам фосфатных цементах следует отнести их высокую биоактивность, биосовместимость. Главные же их недостаток - низкие прочностные характеристики. Цемент легко формуется, что, в отличие от использования гранул или блоков гидроксиапатита, создает дополнительные удобства а его использовании при заполнении костных дефектов. В случае улучшения их механических характеристик, фосфатные цементы могут заменить собой цементы на основе РММА (полиметил метакрилат), которые используются для фиксации костей и имплантатов. Фосфатные цементы могут использоваться для пломбировки зубных каналов, в системах переноса лекарственных средств.

Кристаллы апатита, образующиеся со временем после твердения цементной смеси, имеют небольшие размеры (50 нм шириной и 1000 нм длиной). Малые размеры кристаллитов, их неупорядоченность, наличие пор - все это приводит к лучшей резорбции цементных материалов по сравнению с плотной спеченной керамикой.

Ставшая уже «классической» фосфат цементная система, в основе которой лежит реакция, детально исследованная Брауном и Чоу [27, 29-32]:



Дикальциевый фосфат  $\text{CaHPO}_4$  - более кислотное, а тетракальциевый фосфат - более основное соединение по сравнению с гидроксиапатитом. Скорость растворения этих двух солей выше, чем скорость образования  $\text{HAp}$  по реакции (7), поэтому в ходе реакции не должен сильно меняться состав раствора и его pH (близкий к pH межтканевой жидкости), т.е. реакция должна протекать при постоянной скорости. Цементы, полученные по данной схеме (7), показывают высокую биосовместимость.